

(19) 日本国特許庁 (JP)

## (12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-227398

(43) 公開日 平成9年(1997)9月2日

(51) Int.Cl. <sup>8</sup>	識別記号	序内整理番号	FI	技術表示箇所
A 6 1 K 35/78	AED		A 6 1 K 35/78	AEDC
	ACN			ACNH
	ADN			ADNL
	ADP			ADPM
A 2 3 L 1/30			A 2 3 L 1/30	B
審査請求 未請求 請求項の数6 FD (全 6 頁) 最終頁に続く				

(21) 出願番号 特願平8-55402

(22) 出願日 平成8年(1996)2月20日

(71) 出願人 000108339

ゼリア新薬工業株式会社

東京都中央区日本橋小舟町10番11号

(72) 発明者 橋本 雅男

茨城県稲敷郡江戸崎町蒲ヶ山13-46

(72) 発明者 中島 嘉章

茨城県牛久市南3-19-2-203

(54) 【発明の名称】 抗肥満剤

(57) 【要約】

【課題】エネルギー源となる栄養成分の消化吸収だけを阻害・抑制し、安全に肥満の治療・予防ができる抗肥満剤が望まれている。

【解決手段】ブドウ種子、カキ葉、プーアル茶、オトギリソウ、リンゴ、タラ、ウラジロガシ、バナバ葉、アカメガシワ、サンシュユ、訶子、トチュウ葉から選ばれる少なくとも1種以上の植物の抽出物から成る抗肥満剤を提供する。

(2)

特開平9-227398

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 ブドウ種子、カキ葉、プーアル茶、オトギリソウ、リンゴ、タラ、ウラジロガシ、バナバ葉、アカメガシワ、サンシュユ、訶子、トチュウ葉から選ばれる少なくとも1種の植物の抽出物を有効成分とする抗肥満剤。

【請求項2】 抗肥満作用が $\alpha$ -アミラーゼ阻害作用に基づく請求項1記載の抗肥満剤。

【請求項3】 抗肥満作用がリパーゼ阻害作用に基づく請求項1記載の抗肥満剤。

【請求項4】 ブドウ種子、カキ葉、プーアル茶、オトギリソウ、リンゴ、タラ、ウラジロガシ、バナバ葉、アカメガシワ、サンシュユ、訶子、トチュウ葉から選ばれる少なくとも1種の植物の抽出物を有効成分とする $\alpha$ -アミラーゼ阻害剤。

【請求項5】 ブドウ種子、カキ葉、プーアル茶、オトギリソウ、リンゴ、タラ、ウラジロガシ、バナバ葉、アカメガシワ、サンシュユ、訶子、トチュウ葉から選ばれる少なくとも1種の植物の抽出物を有効成分とするリパーゼ阻害剤。

【請求項6】 ブドウ種子、オトギリソウ、タラ、ウラジロガシ、アカメガシワ、サンシュユ、訶子から選ばれる少なくとも1種の植物の抽出物を食品又は飲料に加えてなる飲食物。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は抗肥満剤、 $\alpha$ -アミラーゼ阻害剤、リパーゼ阻害剤及び飲食物に関する。詳しくは食品中でエネルギー源となる糖質及び脂質の消化吸収を抑制又は阻害することにより肥満の治療・予防を行うための抗肥満剤、 $\alpha$ -アミラーゼ阻害剤、リパーゼ阻害剤及び飲食物に関する。

## 【0002】

## 【従来の技術】及び

【発明が解決しようとする課題】肥満は単なる美容上のリスクばかりでなく、成人病など多くの疾病の要因となっている。その治療及び予防法としては、食事療法、運動療法、薬物療法などが提案又は実施されている。しかし、いずれの療法も栄養不良障害、運動機能障害、副作用、空腹感あるいはストレスといった肉体的及び精神的苦痛を患者に強いるものであり、効果を維持しがたいばかりでなく、かえって健康を損なっている場合が多い。

【0003】肥満の治療及び予防法としては、肉体的及び精神的苦痛を強いることなく通常の食事形態をとりながら、余剰のエネルギーだけを最小限度の行為で除去し、なおかつエネルギー源以外の栄養成分はできるだけ除去しない方法が望まれる。食品中のエネルギー源はデンプン等の糖質や、脂肪、脂肪酸、グリセリド、グリセロール、コレステロール等の脂質が大部分であり、したがってこれらの消化吸収を抑制又は阻害すれば肥満の治

療・予防ができるものと期待される。例としては、脂質の消化吸収抑制機能を有する食品を利用する方法（特開平3-228664号公報）、茶ポリフェノールによる $\alpha$ -アミラーゼの活性を阻害する方法（特開平3-133928号公報）、ドッカツ、リョウキョウ、ビンロウシ、ヨウバイヒ、サンベンズ、ケツメイシの抽出物によるリパーゼの活性を阻害する方法（特開平5-255100号公報）などが挙げられる。

【0004】 $\alpha$ -アミラーゼは糖質の消化酵素であり、ヒトにおいては唾液腺、耳下腺、膵臓から分泌される。 $\alpha$ -アミラーゼ阻害剤は、肥満の治療・予防のほか、糖尿病の治療・予防にも効果があると考えられている。

【0005】リパーゼは脂質の消化酵素であり、ヒトにおいては膵臓から分泌されるほか、*Candida cylindracea*に代表される皮膚表層に常在する微生物によって産生される。リパーゼ阻害剤は、肥満の治療・予防のほか、高脂血症、動脈硬化症、ニキビ、皮膚炎の治療・予防にも効果があると考えられている。

【0006】したがって、 $\alpha$ -アミラーゼ阻害作用、リパーゼ阻害作用を併せもち、他の栄養成分に影響を与えず、かつ副作用の少ない予防・治療剤が望まれている。

## 【0007】

【課題を解決するための手段】本発明者らは前記事情に鑑み研究を行った結果、ブドウ種子、カキ葉、プーアル茶、オトギリソウ、リンゴ、タラ、ウラジロガシ、バナバ葉、アカメガシワ、サンシュユ、訶子、トチュウ葉の抽出物が糖質及び脂質の消化吸収を阻害し、かつ $\alpha$ -アミラーゼ及びリパーゼを阻害することを見出し、本発明を完成した。

【0008】即ち、本発明はブドウ種子、カキ葉、プーアル茶、オトギリソウ、リンゴ、タラ、ウラジロガシ、バナバ葉、アカメガシワ、サンシュユ、訶子、トチュウ葉から選ばれる少なくとも1種の植物の抽出物を有効成分とする抗肥満剤に関する。

【0009】また、本発明はブドウ種子、カキ葉、プーアル茶、オトギリソウ、リンゴ、タラ、ウラジロガシ、バナバ葉、アカメガシワ、サンシュユ、訶子、トチュウ葉から選ばれる少なくとも1種の植物の抽出物を有効成分とする $\alpha$ -アミラーゼ阻害剤に関する。

【0010】さらに、本発明はブドウ種子、カキ葉、プーアル茶、オトギリソウ、リンゴ、タラ、ウラジロガシ、バナバ葉、アカメガシワ、サンシュユ、訶子、トチュウ葉から選ばれる少なくとも1種の植物の抽出物を有効成分とするリパーゼ阻害剤に関する。

【0011】さらにまた、本発明はブドウ種子、オトギリソウ、タラ、ウラジロガシ、アカメガシワ、サンシュユ、訶子から選ばれる少なくとも1種の植物の抽出物を食品又は飲料に加えてなる飲食物に関する。

【0012】本発明に用いられるブドウ種子は、ブドウ科ブドウの種子であり、フランスでは動脈硬化症の治療

(3)

特開平9-227398

薬として使用されている。

【0013】本発明に用いられるカキ葉は、カキ科カキの葉であり、民間では健康茶として用いられている。

【0014】本発明に用いられるアール茶は、緑茶を黒麹菌を用いて発酵させたものであり、中国では古くから飲料として利用されている。

【0015】本発明に用いられるオトギリソウは、オトギリソウ科オトギリソウ全草であり、その煎剤は止血、収れん、含そう薬として用いられている。

【0016】本発明に用いられるリンゴ、特にその未熟果の抽出物は、酸化防止や虫歯予防目的の食品添加物として利用されている。

【0017】本発明に用いられるタラは、ウコギ科タラノキの樹皮であり、民間薬として糖尿病に用いられている。

【0018】本発明に用いられるウラジロガシは、ブナ科ウラジロガシの樹皮であり、胆石、尿路結石の民間薬として知られている。

【0019】本発明に用いられるバナバ葉は、ミソハギ科オオバナサルスベリの葉であり、フィリピンでは糖尿病などの民間薬として、また健康茶として古くから用いられている。

【0020】本発明に用いられるアカメガシワは、トウダイグサ科アカメガシワの樹皮であり、潰瘍や胆石症に用いられている。

【0021】本発明に用いられるサンシュユは、ミズキ科サンシュユの果実であり、滋養、強壮、収れん薬として使用される。

【0022】本発明に用いられる訶子(カシ)は、シクンシ科ミロバランの果実であり、インドのアユルベダ医学の薬として用いられるほか、皮なめしの材料としても用いられている。

【0023】本発明に用いられるトチュウ葉は、トチュウ科トチュウの葉であり、民間では健康茶として用いられている。

【0024】本発明において抽出物とは、植物を極性又は非極性溶媒で抽出して得られる抽出液、その希釈液、濃縮液、エキス又は乾燥物を意味する。溶媒としては、例えばメタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、1-ブタノール、2-ブタノール等のアルコール類、エーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類、酢酸エチル等のエステル類、アセトン等のケトン類、アセトニトリル等のニトリル類、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類、塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン化脂肪族炭化水素類、水等を適宜選択して使用することができるが、抽出後の使用における安全性及び便宜の観点からはメタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、1-ブタノール、2-ブタノール等のアルコール類、水が好ましい。

【0025】

【発明の実施の形態】本発明の抽出物は、例えば、植物又はその乾燥物を粉碎、破砕、裁断し、これに5倍～200倍量の極性又は非極性溶媒を加え、0℃～還流温度の範囲で5分～48時間攪拌、静置及び／又はホモジナイズして抽出を行う。抽出後、ろ過、遠心分離等の操作を行い不溶物を除き、必要に応じて希釈、ろ過、濃縮操作を行うことにより目的とする抽出物を得ることができる。必要ならば、不溶物を前記と同様の操作により抽出し、その抽出液を合わせて使用することもできる。

【0026】本発明の抽出物は、そのままでも使用することができるが、適当な溶媒で希釈又は濃縮することもでき、単独あるいは適当な担体とともに噴霧乾燥、凍結乾燥、減圧乾燥、流動乾燥等の公知の方法により粉末状とするか、慣用の添加剤を用いることにより液剤、錠剤若しくは顆粒剤等にして使用することができる。こうして製剤化された本発明の抽出物は、抗肥満剤、 $\alpha$ -アミラーゼ阻害剤、リパーゼ阻害剤等の薬剤として用いたり、また種々の食品に添加することにより使用することができる。

【0027】

【作用】本発明の抗肥満剤は、強い糖質及び脂質吸収阻害作用を有し、肥満の治療・予防に有用である。また本発明の抗肥満剤は、後述の実施例より、緑茶と比較して強い糖質及び脂質吸収阻害作用を有する一方、タンパク質吸収阻害作用が弱いこと、体の構成成分となるタンパク質の吸収を阻害することなく安全に肥満の治療・予防が可能である。

【0028】また本発明の $\alpha$ -アミラーゼ阻害剤は、肥満の治療・予防のほか、 $\alpha$ -アミラーゼに起因する糖尿病の治療・予防に有用である。

【0029】さらに本発明のリパーゼ阻害剤は、肥満の治療・予防のほか、リパーゼに起因する高脂血症、動脈硬化症、ニキビ、皮膚炎の治療・予防に有用である。

【0030】

【実施例】以下に実施例を挙げて本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。以下に挙げるデンプン消化力試験、脂肪消化力試験、タンパク質消化力試験はそれぞれ糖質、脂質、タンパク質の消化吸収力の度合いを測定したものであり、特にパンクレアチンのうち糖質を消化する酵素、脂質を消化する酵素、タンパク質を消化する酵素のそれぞれの酵素活性を阻害する度合いを測定したものである。また、 $\alpha$ -アミラーゼ阻害試験、リパーゼ阻害試験はそれぞれ $\alpha$ -アミラーゼ、リパーゼの酵素活性の阻害度合いを測定したものである。

【0031】＜試料溶液の調製＞ブドウ種子は室温下で10倍量のアセトンによる抽出を5回繰り返し、抽出液をろ過した後減圧濃縮し、さらに室温下で5倍量の1-ブタノールによる抽出を5回繰り返し、抽出液を減圧濃縮後噴霧乾燥したものを抽出エキスとした。

(4)

特開平9-227398

【0032】カキ葉、アーアル茶、オトギリソウ、タラ、ウラジロガシ、バナバ葉、アカメガシワ、サンシュユ、訶子、トチュウ葉はその乾燥物を粉碎し、粉碎物に対して100倍量の50%エタノールを加え、1時間加熱還流後抽出液を濾過し、濾液を減圧濃縮したものを抽出エキスとした。

【0033】リングはその未熟果を、室温下10倍量の80%エタノール中でホモジナイズ後抽出液を濾過し、その濾液を減圧濃縮後吸着カラムにより精製し、減圧濃縮したものを抽出エキスとした。

【0034】比較検体として、市販の小麦抽出エキス（小麦エキス-α：タマ生化学（株）製）及び緑茶抽出エキス（ポリフェノール-60：三井農林（株）製）を用いた。

【0035】これらの抽出エキスは任意の割合で精製水を加え、試料溶液を調製した。

【0036】実施例1

<デンプン消化力試験>試料溶液9mlと酵素溶液（4.5倍バンクレアチン0.1mg/ml：天野製薬（株）製）1mlを試験管に加えてよく混合し、37℃で10分間放置した後、1%パレイショデンプン溶液（pH7.0）10mlを加え直ちに振り混ぜた。この液を37℃で10分間放置後、この液1mlを0.1N塩酸10mlに注入して反応を停止させた。この液1mlを着色液（0.0004Nヨウ素試液）10mlに加え、振り混ぜた後波長660nmにおける吸光度ATを測定した。別に、対照として試料溶液の代わりに水を、またブランクとして試料溶液と酵素溶液の代わりに水を、それぞれ加え以下同様に操作して吸光度AS及びABを測定した。

【0037】実施例2

<脂肪消化力試験>試料溶液1ml、緩衝液（125mM Tris-HCl、pH7.4）2ml及び酵素溶液（4.5倍バンクレアチン0.5mg/ml：天野製薬（株）製）1mlを試験管に加えてよく混合し、37℃で10分間放置した後、2%大豆油（0.5%アラビアガム水溶液にエマルジョン化）1mlを加え直ちに振り混ぜた。この液を37℃で10分間放置後、クロロホルム10mlを加え5分間攪拌して反応を停止させた。クロロホルム層を分取し、同量の着色液（硝酸銅(II)三水合物3.2g、トリエタノールアミン6.7g、酢酸0.3gを精製水に溶解し、全量を100mlとしたもの）を加え5分間攪拌した。このクロロホルム層を分取し、同量の発色液（0.1%ジエチルジチオカルバミン酸ナトリウムの1-ブタノール溶液）を加え、攪拌後波長440nmにおける吸光度ATを測定した。別に、対照として試料溶液の代わりに水を、またブランクとして試料溶液と酵素溶液の代わりに水を、それぞれ加え以下同様に操作して吸光度AS及びABを測定した。

【0038】実施例3

<タンパク質消化力試験>試料溶液4ml及び酵素溶液

（4.5倍バンクレアチン0.5mg/ml：天野製薬（株）製）1mlを試験管に加えてよく混合し、37℃で10分間放置した後、0.6%ミルクカゼイン溶液（pH8.0）5mlを加え直ちに振り混ぜた。この液を37℃で10分間放置後、0.11Mトリクロル酢酸溶液5mlを加え37℃で10分間攪拌して反応を停止させた後、濾過した。濾液2mlに0.55M炭酸ナトリウム試液5mlと着色液（3倍希釈フォリン試液）1mlを加え、直ちに振り混ぜ37℃で30分間放置後波長660nmにおける吸光度ATを測定した。別に、対照として試料溶液の代わりに水を加え同様に操作して吸光度ASを測定し、またブランクとして試料溶液と酵素溶液の代わりに水を、反応停止時に酵素溶液を加え以下同様に操作してABを測定した。

【0039】実施例4

<α-アミラーゼ阻害試験1>実施例1において、酵素溶液としてヒト唾液由来α-アミラーゼ4units/ml（シグマ製：1unitは20℃、pH6.9においてデンプンから1mg/3minのマルトースを遊離させる酵素量）を用いた以外は実施例1と同様の操作により、吸光度AT、AS及びABを測定した。

【0040】実施例5

<α-アミラーゼ阻害試験2>実施例1において、酵素溶液としてブタ唾液由来α-アミラーゼ4units/ml（シグマ製：1unitは20℃、pH6.9においてデンプンから1mg/3minのマルトースを遊離させる酵素量）を用いた以外は実施例1と同様の操作により、吸光度AT、AS及びABを測定した。

【0041】実施例6

<リパーゼ阻害試験1>実施例2において、酵素溶液としてブタ唾液由来リパーゼ200units/ml（シグマ製：1unitは37℃、pH7.8において乳化オリーブ油から1μmole/hrの脂肪酸を遊離させる酵素量）を用いた以外は実施例2と同様の操作により、吸光度AT、AS及びABを測定した。

【0042】実施例7

<リパーゼ阻害試験2>実施例2において、酵素溶液としてCandida cylindraceae由来リパーゼ0.07units/ml（ウォルシントン・バイオケミカル製：1unitは25℃、pH8.0において乳化オリーブ油から1μmole/minの脂肪酸を遊離させる酵素量）を用いた以外は実施例2と同様の操作により、吸光度AT、AS及びABを測定した。

【0043】各実施例の測定結果より下式を用いて阻害率を算出し、試料の濃度に対して対数プロットをとりIC50（酵素活性を50%阻害するのに必要な抽出エキスの重量）を求めた。

【0044】

【数1】

(5)

特開平9-227398

$$\text{阻害率} = 100 - (AT - AB) / (AS - AB) \times 100$$

【0045】試験結果を以下に示す。

【0046】

【表1】

AB: ブランクの吸光度

AT: 試料の吸光度

AS: 対照の吸光度

表1. 植物抽出エキスの酵素阻害活性1 (IC50: 単位 $\mu$ g)

植物名	炭質の消化酵素 ( $\alpha$ -グルコシダーゼ)	脂質の消化酵素 ( $\alpha$ -リパーゼ)	タンパクの消化酵素 ( $\alpha$ -トリプシン)
ブドウ種子	0.192	0.128	1.047
カキ葉	0.334	0.151	2.643
ブーアル茶	0.692	0.506	14.63
オトギリソウ	0.897	1.108	3.939
リンゴ	8.282	6.573	28.84
タラ	2.943	0.985	45.77
ウラジロガシ	16.52	1.723	58.95
バナバ葉	0.314	0.329	42.81
アカメガシワ	1.606	1.492	8.183
サンシュユ	3.398	2.296	32.36
何子	3.963	2.680	阻害しない
トデウツ	12.66	3.060	33.30
小麦	20.90	阻害しない	阻害しない
緑茶	16.45	1.402	12.36

【0047】

【表2】

(6)

特開平9-227398

表2. 植物抽出エキスの酵素阻害活性2 (IC50: 単位mg)

植物名	唾液 $\alpha$ - アミラーゼ	唾液 $\alpha$ - アミラーゼ	唾液 リパーゼ	微生物 リパーゼ
ブドウ種子	0.012	0.013	0.009	0.160
カキ葉	0.013	0.011	0.013	0.753
ブーアル茶	0.114	0.171	0.065	1.528
オトギリソウ	0.057	0.040	0.087	0.786
リンゴ	0.720	0.660	0.610	0.920
タラ	0.152	0.138	0.124	1.885
ウウジロガシ	0.559	0.692	0.793	1.352
バナバ葉	0.036	0.082	0.042	0.652
アカメガシワ	0.077	0.102	0.146	1.494
サンシュユ	0.158	0.168	0.153	7.380
銅子	2.307	1.838	0.884	4.634
トチュウ葉	0.560	0.490	9.830	3.729
小麦	0.500	1.370	阻害しない	阻害しない
綠茶	0.950	7.430	1.450	3.070

【0018】

【発明の効果】実施例から明らかなように、本発明の植物抽出物は糖質及び脂質の消化吸収を強力に阻害し、タンパク質の消化吸収を阻害しないため、エネルギー源以外の栄養成分に影響を与えない、肥満の治療・予防剤として有用である。

また、 $\alpha$ -アミラーゼ阻害作用及びリパーゼ阻害作用も有するので、肥満症ばかりでなく糖尿病、高脂血症、動脈硬化症、ニキビ、皮膚炎等の治療・予防にも有用である。

フロントページの続き

(51)Int. Cl.<sup>6</sup>  
C12N 9/99

識別記号 庁内整理番号

F1  
C12N 9/99

技術表示箇所